

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-196478

(43)公開日 平成7年(1995)8月1日

(51)Int.Cl.\*

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

A 6 1 K 9/48

E

A 2 3 L 1/00

C

A 6 1 J 3/07

A 6 1 K 47/40

B

審査請求 未請求 請求項の数2 FD (全14頁)

(21)出願番号	特願平5-351267	(71)出願人	594018902 杉井 甫 静岡県藤枝市小石川町4丁目8-23
(22)出願日	平成5年(1993)12月30日	(72)発明者	杉井 甫 静岡県藤枝市小石川町4丁目8-23

(54)【発明の名称】 安全性の高い食品及び医薬品用ソフトカプセル

(57)【要約】

【目的】医薬品及び食品用のソフトカプセルにおいて

1. 菓食主義者や宗教的理由あるいは動物性タンパク質にアレルギーを示す人なども安全に食することができ、かつ体内での医薬品・食品成分の吸収が容易で、耐熱性・耐湿度性の高いカプセルを得ること。

2. カロチン類含有ソフトカプセルにおいて内容液中に増粘剤・分散剤などのいわゆる添加物を含まないカプセルを得ること。

【構成】1. ソフトカプセル皮膜成分として寒天又は低分子寒天及び親水性の植物由来の可食性高分子及び可塑剤からなる医薬品・食品用新ソフトカプセル。

2. カプセル内容液としてカロチン類、ビタミンE類、その他の有効成分及び食用植物油からなり、増粘剤、分散剤などのいわゆる食品添加物を含まない食品及び医薬品用新ソフトカプセル。

BEST AVAILABLE COPY

### 【特許請求の範囲】

【請求項1】二重又は三重構造の吐出口（ノズル）の内側の吐出口からカプセル内容液を又外側の吐出口からカプセル皮膜液をポンプ又は重力により一定速度で、油液中又は気体中に吐出し、振動、衝撃、カプセル液と油液又は気体との流速差等何らかの物理的力により、この吐出液を一定間隔で切断し、油液又は気体とカプセル皮膜液との界面又は表面張力により、この切断部を直径0.3mm～20mmの球状のソフトカプセルとする方法により製したソフトカプセルにおいて、そのソフトカプセル皮膜が、下記の三つの成分からなり、動物性タンパク質を含まない易溶解性で可食性のカプセル皮膜である事を特徴とする安全性の高い食品及び医薬品用ソフトカプセル。

#### 1) 易溶解性の造膜性基剤

水に溶解性で、その1%水溶液の粘度が70°Cで100cps以下であり、動物性タンパク質を含まない可食性の高分子物質（アルギン酸及びその塩類、カラギナン、デキストリンなど）

#### 2) ゲル化及び造膜性基剤

寒天及び（又は）ゼリー強度300g/cm<sup>2</sup>以下の低分子寒天

#### 3) 可塑剤

グリセリン、ソルビトールなど

【請求項2】1球中に1mg以上のカロチン類及びカロチン類の5倍量以上のビタミンEを含むソフトカプセルであり、カプセル内容液はカロチン類、ビタミンE、その他の有効成分及び食用植物油からなり、増粘剤、分散剤等のいわゆる食品添加物を含まない事を特徴とする安全性の高い食品及び医薬品用ソフトカプセル。

### 【発明の詳細な説明】

#### 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、食品及び医薬品用のソフトカプセルに関する。

### 【従来の技術及びその問題点】

#### 1. 動物性タンパク質を含まない易溶解性のソフトカプセルについて

ソフトカプセルは一般にゼラチンをゲル化及び造膜性基剤とする皮膜により非水性液を封入した固形物であり、用途としては医薬品が多いが、最近では肝油、EPA、ニンニク油、月見草油等の健康食品、調味油等の一般加工食品、バスオイルカプセル、化粧品などの分野で使われている。製法としては、打ち抜き法（スタンピング法）と滴下法（ドリッピング法）の2種類が知られているが、一般には、スタンピング法の1種であるライナー式又はシェーラー式ロータリーダイ法及び滴下法の1種である液中硬化法が使われている。

【0002】従来のソフトカプセルは、その皮膜基剤として牛、豚などの恒温動物由來のゼラチンが用いられてきたが、ソフトカプセルの普及にともない、ゼラチンの

問題点として、次の様な点が指摘されている。

1) ゼラチンは、牛、豚等の恒温動物由來のタンパク質であるため、菜食主義者や宗教上の理由等で摂取できない人がいる。

2) ゼラチンは、牛、豚等の恒温動物由來のタンパク質であるが、人間も同じ恒温動物であるため、英國の牛の狂眠病など、牛、豚の病気あるいはゼラチンの製造工程における汚染菌、汚染物質は、植物由來原料に比し、人間にに対する感染・汚染の危険度が高い。

【0003】3) ゼラチンは動物性タンパク質であるため、摂取後副作用としてアレルギーを示す人がいる。

4) 錠剤やハードカプセル等の他の固形剤に比し、ゼラチン製ソフトカプセルは耐熱性、耐湿性に劣り、保管上の問題点がある。一方、最近になりカプセル皮膜が寒天性のソフトカプセルも報告されているが、寒天は低温

（体温以下）の水に不溶性である。このため、この従来の寒天カプセルは服用後カプセル内容液を体内で放出するか否かを確認するための崩壊試験を行っても、体温（37°C）の人工胃液、水、人工腸液中では数時間以上たってもカプセル皮膜が溶解せず、有効成分であるカプセル内容液の放出が見られない。

【0004】カプセル内容液中の有効成分が体内で放出されなければ、これはソフトカプセルとしては致命的欠点である。又、従来の寒天カプセルは強度が低く、流通あるいは保管期間中のカプセルの割れ等の問題がある。このため現在市販のソフトカプセルは依然としてほとんどすべてがゼラチン製であり、前記の問題点は解決されていない。

【0005】2. カプセル内容液中に添加物を含まないカロチンソフトカプセルについて近年、健康食品あるいは医薬品等の有効成分としてカロチン類が注目されている。カロチンはビタミンAと同様、生体の健康維持に必要な栄養素の一つであるが、最近では単なる栄養素としての効果以上に、循環器疾患や癌に対して予防効果を持つことが医学界で相次いで報告され、注目されている。

【0006】このカロチンはやはり、通常の食事を通して摂取するのが最も好ましいが、食事のみで充分量を効率よく摂取するのは難しい為、栄養補助食品としてカロチンを高含有量で含む錠剤、ハードカプセル、ソフトカプセル等が市販されている。カロチン類はビタミンAと同様、空気酸化されやすい事から、カロチンの結晶（純品）は窒素置換した密封容器で冷所保存する必要がある。又、錠剤、ハードカプセル等の剤型では空気による酸化に対してはやはり不安定であるため、カロチンを食用油に溶解又は分散させ、ゼラチン製皮膜内に封入したカロチン高含有のソフトカプセルが一般に市販されている。

【0007】このカロチンは一般に室温では固体（粉末）であるが、ソフトカプセルは油性の液状物しかカプセル化できない為、市販のカロチン含有健康食品はカロ

チ又は、カロチン含有油液を原料としてこの所定量に対して、食用油、抗酸化剤などを加え、カプセル化可能な粘度の液状油としたのち、カプセル化している。しかし、カロチン又は、カロチン含有油液に単に食用油を加えただけでは、カロチンが重力により沈降し、経時に油層とカロチンの沈降層とにソフトカプセル内で分離する。このため、市販品のほとんどは食品添加物の脂肪酸モノグリセライド（モノグリ）あるいはミツロウ等の増粘剤、分散剤を加えてカロチンの沈降を防ぎ、経的な外観の変化のない商品としている。

【0008】しかし、健康食品は、加工食品や食品添加物の乱用による健康への悪影響を防ぐ目的で使われている面もあり、このような添加物の使用は、本来は好ましいことではない。このため、添加物を用いず、カプセル内容液が沈降・分離した商品も市販されている。しかし、カプセル内容液が経的に2層に分離すると外観上やはり商品価値が落ち、添加物を使用しなくとも経的に安定なカロチン製剤の開発が要望されている。

#### 【0009】

##### 【問題を解決するための手段】

###### 1. 動物性タンパク質を含まない易溶解性のソフトカプセルについて

ソフトカプセルの場合その製法上、膜基剤として用いる素材が具備しなければならない物理的、化学的性質はいろいろあるが、絶対に必要な物性は熱によるソルゲル性である。このため、天然の可食性のゲル化素材について調査、研究したところ、水に易溶解性の可食性高分子物質を造膜性基剤とし、これにゲル化造膜性基剤として、寒天又は低分子寒天及び可塑剤を加えた三種の成分を組み合わせることにより、ソフトカプセル皮膜として前記の問題点を解決できることを見出した。

【0010】なお、寒天及びその関連物質についてもさらに検討した結果、ゼリー強度 $300\text{ g/cm}^2$ 以下の寒天（以下低分子寒天と称す）がカプセル成形に必要な適度のゲル化能、造膜性を示し、良好なソフトカプセルを製することを見出した。しかし寒天は日本薬局方、米国薬局方では次の様に定義している。「寒天1gに水6.5mlを加え、10分間絶えずかき混ぜながら煮沸して溶かし、蒸発した水分を熱湯で補う。この液は透明であり、 $30\sim39^\circ\text{C}$ に冷却するとき弾力性のゲルとなり、これを加熱するとき、 $85^\circ\text{C}$ 以下で溶けない。」

【0011】これに対し、前記低分子寒天は $30\sim39^\circ\text{C}$ で弾力性のあるゲルとはならず、 $85^\circ\text{C}$ 以下でも溶解するため、通常の意味では寒天とは言えないが、原料、製法的には分子量の低い寒天であるので、低分子寒天として、本発明に加えた。本ソフトカプセルにおいて、皮膜のゲル化剤及び造膜成分として用いられる寒天は、紅藻類の細胞壁成分で、主成分はアガロースであり、水に不溶性の食物繊維の多い食品として知られている。低濃度で強力なゲル化能を示し、ゼリー強度は一般

的には $400\sim500\text{ g/cm}^2$ 以上である。

【0012】しかし、前述のとおり寒天は $85^\circ\text{C}$ 以下の水には不溶性であるため、寒天のみを皮膜の造膜成分とするカプセルは、可塑剤を加えても日本薬局方のソフトカプセルの崩壊試験においても溶解せず、カプセル内容物を放出しない。医薬品、食品用ソフトカプセルは服用後体内（消化器）で崩壊し、有効成分であるカプセル内容液を体内に放出し、腸から吸収されることを前提としており、崩壊試験において内容液を放出しないというのは、医薬品、食品用ソフトカプセルとしては致命的な欠点である。

【0013】又、寒天はその粘度が高い関係で配合率を増やすことが困難であるため、カプセルの皮膜厚が薄く、カプセル強度も低い。このため、流通・保管時にカプセルが割れやすく商品価値を著しく損なう。従ってこの寒天カプセルのこれらの欠点を補う可食性高分子物質について調査した結果、体温以下の水に溶解しやすい低粘度の可食性の高分子物質（アルギン酸及びその塩類、カラギーナン、キサンタンガム、ジェランガム、ローカストビーンガム、デキストリン、ブルランなど）及びグリセリン、ソルビトールなどの可塑剤を寒天とともに皮膜中に配合すると、日本薬局方の崩壊試験にも適合し、カプセル強度も高めることができた。ここでいう水に溶解しやすい高分子物質とは、前記の物質に限定されるものではなく、次の条件を有する食用高分子物質でも代替可能である。

【0014】1) 動物性タンパク質を含まない物質であること。

2)  $37^\circ\text{C}$ 以下の水に溶解し、その $1\%$ 水溶液の粘度が $70^\circ\text{C} 1000\text{ cps}$ 以下と低粘度であり、この水溶液を油中に滴下すると、界面張力により球状となること。

3) 可食性であること。又、ここでいう可塑剤とは、前記物質に限定されるものではなく、一般的のゼラチン製ソフトカプセルの可塑剤として使用可能な物質（可塑剤、保水性のある物質）で非動物性タンパク質であれば、代替することも可能である。

【0015】又、前記以外の成分として、通常のソフトカプセルの皮膜に配合できる成分、例えば防腐剤、着色剤、不透明化剤、着香剤、蟠味剤等も必要により適宜用いることができる。又、本ソフトカプセルの製法は、各皮膜成分の接着性（ヒートシール性）が少ないため、スタンピング法では製造することはできず、ドリッピング法によるものである。ドリッピング法の基本原理及び装置は次のとおりである。

【0016】二重又は三重の同心円状の吐出口（ノズル）の内側の吐出口からカプセル内容液を、又外側の吐出口からカプセル皮膜液を定量ポンプにより、一定速度で油液中に吐出し、振動、衝撃、カプセル液と油液との流速差等何らかの物理的力により、この吐出液を一定間

隔で切断し、油液とカプセル皮膜液（水溶液）との界面張力で直径0.3～20mmの球形のソフトカプセルにする方法である。

【0017】2. カプセル内容液中に添加物を含まないカロチントラベルカプセルについて

カロチントラベルカプセル製剤においてカロチントラベルの空気酸化、沈降・分離に安定な油性の基剤について各種物質を調査・研究したところ、驚くべきことに、医薬品及び健康食品等において生体の必須栄養素として用いられるトコフェロール類（ビタミンE）を基剤としてカロチントラベルを溶解又は分散させると、ソフトカプセル内で分離せず、空気酸化に対して安定であることを見出した。

【0018】

【発明の効果】

1. 動物性タンパク質を含まない易溶解性のソフトカプセルについて

本発明請求項1のソフトカプセルは下記の作用、効果を有する。

1. グル化剤及び皮膜基剤が水には不溶性の寒天でありますながら、日本薬局方の崩壊試験に適合し、有効成分を含むカプセル内容液を体内で確実に放出する。

2. 動物性タンパク質を含まないため、アレルギーが少ない。

3. 植物性であるため、菜食主義者や宗教上の理由で動物由来の食品を摂取できない人、ゼラチンアレルギーの人でも食することができる。又、恒温動物由来の病気や汚染物質の危険性がない。

【0019】4. ゼラチンはその分子中にアミノ基、カルボン酸基を含む為、経時に架橋反応をおこし、水に不溶化する。特に、カプセル内容液がアルデヒド類、還元性物質を含む場合は不溶化が起こりやすい。これに対し、本発明による皮膜成分はいずれも安定であり、耐熱性、耐酸性、対アルカリ性なども高く、経時の崩壊時間の延長がない。

5. 本発明による皮膜成分はゼラチン製ソフトカプセルに比し、高温（40°C以上）、多湿でも軟化・変形・付着する事なく、保管・取扱いが容易である。

【0020】6. カプセル強度が高いため、流通時あるいは保管時の取り扱いが容易であり、カプセル破裂による商品価値の低下がない。

7. 本発明によるソフトカプセルはゼラチン製ソフトカプセルに比し、やわらかく、口中においてかみくだいて食する事が容易である。

8. 本発明によるソフトカプセルはゼラチン製ソフトカプセルとは異なり、寒天による食物纖維補給効果も有する。

【0021】2. カプセル内容液中に添加物を含まないカロチントラベルカプセルについて

本発明の請求項2におけるカロチントラベルカプセルの基剤として用いるビタミンE（トコフェロール）は室

温では非常に粘調な油液性で、それ自体生体の必須栄養素として知られており、生体の老化や成人病の原因の一つである体内的フリーラジカルの発生を防ぎ、癌、動脈硬化、痴呆症などに対する効果が近年注目されている。

【0022】健康食品の領域でもカロチントラベル、ビタミンE、ビタミンCの3つのビタミンは互いに協力して、生体のすべての代謝系において、過酸化物質の発生を防ぐ効果が認められ、酸化防止療法ビタミン剤としてここ数年、欧米では急速に売り上げが伸びている。これらの商品の製品形態はカロチントラベル、ビタミンE、ビタミンCの3成分を一剤中に配合したものか、又はそれぞれ単一成分の製品などが市販されている。3成分を一剤に配合した場合、服用するには便利である。しかし、ビタミンCは水溶性のビタミンで服用後数時間で血中から消失するのに対し、カロチントラベルとビタミンEは油溶性ビタミンで服用後十数時間で血中から消失する。このように服用後の体内動態、血中濃度が異なるものを一つの製品中に配合し、同一の用法・用量で服用する事は医学的には好ましくない。医学的にはカロチントラベルとビタミンEは一日1～2回、ビタミンCは1日数回に分けて服用するのが好ましいが、3成分の単一製剤でこのように服用するのは、煩雑となる。

【0023】従って、服用方法が同じ油溶性ビタミンのカロチントラベルとビタミンEを一剤（ソフトカプセル）とし、服用方法が異なるビタミンC（一般には錠剤）との2剤で酸化防止療法を実施するのが好ましい。本発明によるビタミンEを基剤としたカロチントラベルカプセルは次の効果を有する。

【0024】1. 市販のカロチントラベルカプセルは、増粘剤・界面活性剤などの添加物を用いてカロチントラベルがカプセル内で沈降・分離するのを防いでいる商品がある場合は添加物を使わずにカプセル内でカロチントラベルが沈降・分離した商品しかなかったが、本発明によるカロチントラベルカプセルは、生体の必須栄養素であるビタミンEを基剤として溶解・分散させることにより、カロチントラベル・ビタミンE・食用油以外の成分を含まない、すなわち、添加物を含まない安全性及び安定性の高いソフトカプセルを製することができる。ここでいう添加物とは、本発明によるソフトカプセルの内容液調合時に有効成分以外の食品添加物等を用いない意味であり、原料として市販されているカロチントラベル、カロチントラベル油、ビタミンE、ビタミンE油等に既に含まれている添加物、すなわちキャリーオーバーの添加物は含まれていない。又、カロチントラベル・ビタミンE以外の有効成分、例えばビタミンD、DHA、EPAなどは添加物ではないので、配合できる。

【0025】2. 本発明によるソフトカプセルは体内の吸収動態が類似しているカロチントラベルとビタミンEを同一製剤に配合したものであり、市販のビタミンCの単一製剤と本剤とを併用することにより、より簡単に、しかも安全に酸化予防療法用ビタミンを摂取できる。

3. ビタミンEはカロテンの抗酸化作用をも有しており、この点でも本発明によるソフトカプセルは安全性・安定性が高い。

【0026】

【実施例】以下実施例をもって本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。請求項1に対応する実施例について説明する。

比較例1

表1のカプセル皮膜液及びカプセル内容液を調合し、以下スタンピング法の一種であるロータリーダイ法により製し、直径約8mmの球状のゼラチン製ソフトカプセルを得た。

【0027】

【表1】

比較例1

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
ゼラチン	100重量部
グリセリン	30重量部
水	80重量部

  

カプセル内容液	
配合物名	配合量
中鎖脂肪酸トリグリセリド	250mg／カプセル

【0028】比較例2

内容液として1%アセトアルデヒド含有中鎖脂肪酸トリグリセリドを用い、比較例1と同様に直径約8mmの球状のゼラチン製ソフトカプセルを得た。

比較例3

表2のカプセル皮膜液及びカプセル内容液を調合し、以下ドリッピング法により直径約8mmの球状のソフトカプセルを得た。

【0029】

【表2】

比較例3

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
寒天	2重量部
グリセリン	1重量部
水	100重量部

  

カプセル内容液	
配合物名	配合量
中鎖脂肪酸トリグリセリド	250mg／カプセル

【0030】実施例1

表3のカプセル皮膜液及びカプセル内容液を調合し、以下ドリッピング法により直径約8mmの球状のソフトカ

プセルを得た。

【0031】

【表3】

実施例 1

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
寒天	1 重量部
カラギーナン	2 重量部
グリセリン	3 重量部
水	100 重量部
カプセル内容液	
配合物名	配合量
中鎖脂肪酸トリグリセリド	250 mg / カプセル

【0032】実施例2

表4のカプセル皮膜液及びカプセル内容液を調合し、実施例1と同様にしてソフトカプセルを得た。

【0033】

【表4】

実施例 2

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
寒天	2 重量部
アルギン酸ナトリウム	2 重量部
グリセリン	3 重量部
水	100 重量部
カプセル内容液	
配合物名	配合量
中鎖脂肪酸トリグリセリド	250 mg / カプセル

【0034】実施例3

表5のカプセル皮膜液及びカプセル内容液を調合し、実施例1と同様にしてソフトカプセルを得た。

【0035】

【表5】

実施例 3

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
寒天	2 重量部
ジェランガム	2 重量部
D-ソルビトール	2 重量部
水	100 重量部
カプセル内容液	
配合物名	配合量
中鎖脂肪酸トリグリセリド	250 mg / カプセル

【0036】実施例4

表6のカプセル皮膜液及びカプセル内容液を調合し、実施例1と同様にしてソフトカプセルを得た。

【0037】

【表6】

実施例 4

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
寒天	2 重量部
ローカストビーンガム	2 重量部
D-ソルビトール	3 重量部
水	100 重量部
カプセル内容液	
配合物名	配合量
中鎖脂肪酸トリグリセリド	250 mg / カプセル

【0038】実施例5

表7のカプセル皮膜液及びカプセル内容液を調合し、実施例1と同様にしてソフトカプセルを得た。

【0039】

【表7】

実施例 5

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
低分子寒天	5 重量部
アルギン酸ナトリウム	5 重量部
グリセリン	3 重量部
水	100 重量部
カプセル内容液	
配合物名	配合量
中鎖脂肪酸トリグリセリド	250 mg / カプセル

【0040】実施例 6

た。

【0041】表8のカプセル皮膜液及びカプセル内容液  
を調合し、実施例1と同様にしてソフトカプセルを得

【0042】

【表8】

実施例 6

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
寒天	1 重量部
カラギーナン	1 重量部
グリセリン	3 重量部
水	100 重量部
カプセル内容液	
配合物名	配合量
1 % アセトアルデヒド含有 中鎖脂肪酸トリグリセリド	250 mg / カプセル

【0043】実施例 7

た。

【0044】表9のカプセル皮膜液及びカプセル内容液  
を調合し、実施例1と同様にしてソフトカプセルを得

【0045】

【表9】

実施例 7

カプセル皮膜液	
配合物名	配合量
低分子寒天	5 重量部
カラギーナン	5 重量部
グリセリン	3 重量部
水	100 重量部
カプセル内容液	
配合物名	配合量
1% アセトアルデヒド含有 中鎖脂肪酸トリグリセリド	250 mg / カプセル

【0046】尚、比較例1～比較例3、実施例1～実施例7のカプセルは、カプセル成形時、スタンピング法においてはライナー式ロータリーダイ自動カプセル成形機の改良機を用いて成形し、カプセル成形後、乾燥、脱油、選別工程を得て製したものである。上記の各カプセルについて各種評価試験を行ったので以下に示した。

【0047】1. カプセル内容液放出試験

カプセル内容液放出試験結果

検体名	試験結果
比較例 1	第1液で20分以内に内容物を放出し、腸溶性試験としては不適合であった。
比較例 2	第1液2時間後、第2液1時間後では溶解せず、内容物の放出は認められず不適合であった。
比較例 3	同 上
実施例 1	腸溶性試験適合であった。
実施例 2	同 上
実施例 3	同 上
実施例 4	同 上
実施例 5	同 上
実施例 6	同 上
実施例 7	同 上

【0049】表10の結果から明らかのように本実施例のカプセルはいずれも腸溶性崩壊試験適合であったのに對し、比較例はいずれも不適合であり、本実施例では以下の結果が認められた。

【0050】1) ゼラチンカプセルはカプセル内容液の成分（例：アルデヒド類）と反応してカプセル皮膜が不溶化するが（比較例2）、本実施例の皮膜は安定であった。

2) 寒天单独をゲル化・造膜成分とするカプセルはカプセル内溶液の放出が認められず、医薬品及び食品用カプセルとして最も致命的な欠点を有することが認められ

た。

#### 【0051】2. カプセル安定性試験

耐高温・耐高湿度に関する安定性を評価するため、試験したので以下に示す。比較例1～比較例3、実施例1～実施例7までのカプセル50球をとり、ガラス瓶に入れ、栓をしない状態で40°C、RH75%下に24時間保存し、保存後、カプセルの熱・湿気による外観変化及びカプセル同志あるいは瓶との付着性を評価した。結果を表11、表12に示した。

#### 【0052】

#### 【表11】

#### カプセル安定性試験結果

（高温・高湿度下での安定性試験結果）

検体名	試験結果（外観変化）
比較例 1	カプセルが軟化し、変形が認められた。
比較例 2	同 上
比較例 3	外観の異状は認められなかった。
実施例 1	外観の異状は認められなかった。
実施例 2	同 上
実施例 3	同 上
実施例 4	同 上
実施例 5	同 上
実施例 6	同 上
実施例 7	同 上

【0053】

【表12】

カプセル安定性試験結果  
(付着に関する安定性試験結果)

検体名	試験結果（保存後、瓶をゆっくり逆さにした時の各カプセルの瓶からの落下状況）	
比較例 1	各カプセルどうしあるいは瓶との付着が認められ、瓶からカプセルは落ちなかった。	上
比較例 2	同	上
比較例 3	瓶からカプセルが落下し、各カプセルどうしの付着も認められなかった。	上
実施例 1	瓶からカプセルが落下し、各カプセルどうしの付着も認められなかった。	上
実施例 2	同	上
実施例 3	同	上
実施例 4	同	上
実施例 5	同	上
実施例 6	同	上
実施例 7	同	上

【0054】3. カプセルの強度

カプセルの強度を評価するため、錠剤の硬度計で5 kgの荷重を30秒間加え、カプセルが破裂するか否かを試

験したので結果を表13に示す。

【0055】

【表13】

カプセル強度試験結果

検体名	試験結果	
比較例 1	6カプセルとも破裂しなかった。	上
比較例 2	同	上
比較例 3	6カプセルとも破裂した。	上
実施例 1	6カプセルとも破裂しなかった。	上
実施例 2	同	上
実施例 3	同	上
実施例 4	同	上
実施例 5	同	上
実施例 6	同	上
実施例 7	同	上

【0056】表11～表13に示すように、本実施例のカプセルは、いずれも従来のカプセルに比し、耐高温性、耐高湿度性、付着性、カプセル強度等、安定性、取り扱いやすさ等の点ですぐれていることが認められた。

【0057】4. タンパク質の確認

比較例及び実施例の各ソフトカプセルについて、タンパ

ク質の定性反応（確認試験）として最も一般的な「ビュレット反応」を行い、タンパク質が含まれているか否かを確認した。結果を表14に示す。本実施例は陰性で、タンパク質は検出されなかった。

【0058】

【表14】

タンパク質検出反応「ピュレット反応」の試験結果

検体名	ピュレット反応の試験結果
比較例 1	陽 性
比較例 2	陽 性
実施例 1	陰 性
実施例 2	陰 性
実施例 3	陰 性
実施例 4	陰 性
実施例 5	陰 性
実施例 6	陰 性
実施例 7	陰 性

【0059】以上のように本発明による動物性タンパク

質を含まない易溶解性のソフトカプセルは医薬品及び食品用のソフトカプセルとして、菜食主義者や宗教的理由あるいは動物タンパクにアレルギーを示す人なども安全に食することができ、かつ体内での医薬品・食品成分の吸収が容易で、耐熱性、耐湿性も高く、従来のカプセルより優れていた。

【0060】請求項2に対応する実施例について説明する。

予備試験

カロチンの油性液の沈降分離に対するビタミンEの効果を確認するため、表15、表16に示す处方の油性液を調製し、直径約1.5 cmのガラス製試験管に高さ10 cmまで入れ、室温で静置し、カロチンの沈降の有無を1日後、7日後に観察した。

【0061】

【表15】

検体名	検体1	検体2	検体3
原料名			
合成結晶β-カロチン	2.5%		2.5%
30%天然β-カロチン含有油性液		8.5%	
大豆油	97.5%	91.5%	87.5%
モノステアリン酸グリセリド			5.0%
ミツロウ			5.0%

【0062】

【表16】

検体名	検体4	検体5	検体6
原 料 名			
合成結晶 $\beta$ -カロチン		2.5%	
30%天然 $\beta$ -カロチン	8.5%		8.5%
大豆油	81.5%		
モノステアリン酸グリセリド	5.0%		
ミツロウ	5.0%		
70% d- $\alpha$ -トコフェロール		97.5%	91.5%
含有油性液(ビタミンE)			

【0063】各原料はいずれもそのままの組成のものを市販品として入手した。又、この検体1~6につき、遠心分離機で3000 rpmで15分間の負荷を加え、沈降を加速させ分離の有無を確認した。結果は表17に示

すとおりであった。

【0064】

【表17】

検体名	静置時の沈降		遠心分離時の沈降
	1日後	7日後	
検体1	+	++	++
検体2	+	++	++
検体3	-	-	-
検体4	-	-	-
検体5	-	-	±
検体6	-	-	-

- : 上層・下層とも均一な溶液で沈降が認められない。

± : 目視では沈降が認められないが、内溶被を別の容器に出し試験管の底を観察すると、カロチンの沈降層がみられる。

+ : 試験管を光にすかしてみると、上層と下層とでカロチンによる着色度が異なるのが認められる。

++ : カロチンの固体層と基剤の油の液体層との分離が目視により明らかに認められる。

【0065】添加物を用いず一般の食用油のみを基剤とした検体1、2ではカロチンの明らかな沈降分離が認められたのに対し、増粘剤・界面活性剤等の添加物を用いて、カロチンの沈降防止を行った検体3、4及び基剤としてビタミンEを用いた検体5、6は沈殿は認められず安定であった。

【0066】実施例1

表18の処方のカロチンの油性液を調合して、ソフトカプセル内溶液とし、常法に従い、ロータリーダイ式ソフトカプセル製造機により、ソフトカプセルを製した。

【0067】

【表18】

成 分 名	カプセル1	カプセル2	カプセル3
30% $\beta$ -カロチン 含有油性液	17 mg/カプセル	17 mg/カプセル	17 mg/カプセル
中鎖脂肪酸 トリグリセリド(食用油)	133 mg/カプセル	123 mg/カプセル	33 mg/カプセル
モノスラアリン酸 グリセリド	—	5 mg/カプセル	—
ミツロウ	—	5 mg/カプセル	—
70% d- $\alpha$ -トコフェロール	—	—	100 ng/カプセル
合 計	150 mg/カプセル	150 mg/カプセル	150 mg/カプセル

【0068】このソフトカプセルはoval型で、カプセル皮膜重量は、95 mgで、皮膜の組成はゼラチン100重量部、グリセリン25重量部であった。このカプセルにつき、6号規格ガラス管に入れ、密栓して、40°Cに2ヶ月間保存し、安定性を確認したところ、表19に示すとおり、本発明例(カプセル3)のカプセルは

安定であり、外観の異状は認められず、従来の添加物使用カプセルと(カプセル2)同様に安定であった。これに対し、添加物を含まないカプセル1は内容液が2層に分離した。

【0069】

【表19】

	カプセル1	カプセル2	カプセル3
保 存 前	保存前と同じ濃い赤褐色の均一な フットボール型のソフトカプセル で殆ど無味・無臭である。  カプセル内容物は赤褐色の均一な 油性液でカロチン由来の特異な味・ 臭いがするが、異味・異臭はない。	同 左	同 左
40°C 2か月 保存後	カプセル内容物が2層に分離し、 内溶液が不均質となった。	カプセル内容物の分離は みられなかった。	同 左

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**